

Vergleichende Untersuchungen
der Hyaluronidasehemmung
des Natrium-Salicylates und des
Tetrahydro-1,4-oxazin-salicyls

von

JOHANNA ELEONORE MARIA SCHULER

1961

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
(Direktor Professor Dr. W. Seitz)

Vergleichende Untersuchungen der Hyaluronidase-
hemmung des Natrium-Salicylates und des Tetra-
hydro-1,4-oxazin-salicyls.

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medi-
zin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Johanna Eleonore Maria Schuler
aus
Blieskastel/Saar

1961



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz
Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer
Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1961

Inhaltsverzeichnis

Problematik.....	4
Pharmakologie.....	4
Eigene Versuche.....	5
Methodik	5
Versuchsergebnisse	6
Berechnung der prozentualen Hemmung.....	11
Statistische Auswertung.....	11
Diskussion	15
Zusammenfassung.....	16
Tabellenanhang.....	17
Literaturverzeichnis	64

Problematik

In mehreren Arbeiten haben M a t h i e s und Mitarbeiter¹⁻¹¹ die hyaluronidasehemmende Wirkung antirheumatischer Substanzen nachgeprüft bzw. nachgewiesen. M a t h i e s¹² hat auf die Bedeutung der hyaluronidasehemmenden Wirkung als Teileffekt der Antirheumatika hingewiesen. Am Beispiel der Acetylsalicylsäure, des Natrium-Salicylates, des Prednisolons, des Phenylbutazons, des Chloroquins, des Chloräthylbenzmethoxazons, der Moor- und Schwefelbäder wurde bisher nur über etwa 2 Stunden der hyaluronidasehemmende Effekt beobachtet. Hierbei fanden sich bereits Anhaltspunkte, daß nach dem ersten Abklingen der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität wieder ein Anstieg der hemmenden Wirkung erfolgt, so daß ein längerdauernder Effekt, der im Sinne eines Regulationsverhaltens ausklingt, angenommen werden muß. F u m y¹³ hat am Beispiel des Chloroquins auch bereits eine hyaluronidasehemmende Wirkung über 7 Tage nach einmaliger Applikation zeigen können. Es war deshalb interessant, auch im Falle des Na-Salicylates die Gesamtdauer der Hyaluronidasehemmung zu untersuchen. Gleichzeitig bietet die Methode die Möglichkeit festzustellen, ob ein Salicylsäure-Präparat mit Depot-Wirkung, wie es das Depot-Salicylat "Fischer" darstellt, Abweichungen in der Wirkungsdauer aufweist.

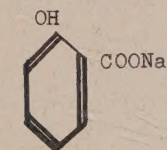
Pharmakologie

D ö r f l e r¹⁴ hat durch Untersuchungen am Menschen festgestellt, daß sogar 41 - 56 Stunden nach einmaliger Applikation von Depot-Salicylat noch Salicylsäure im Blut nachweisbar ist, während sie 28 Stunden nach Applikation von Na-Salicylat nur noch in minimalen Mengen vorhanden ist. B o l l a n d und T h a l m a n n¹⁵ konnten nachweisen, daß der Salicylsäurespiegel 12 Stunden nach Gabe von Depot-Salicylat auf die Hälfte und nach Gabe von Na-Salicylat auf ein Fünftel seines Maximalwertes abgesunken ist. Diese beiden Autoren fanden bei der Erforschung des "Depot"-mechanismus des Depot-Salicylates eine

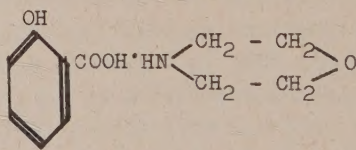
hohe tubuläre Rückresorption von 84 % - 96 % gegenüber der des Na-Salicylates von 43 % - 82 % und damit eine verminderte renale Ausscheidung bei hoher Eiweißadsorption.

Nach diesen Untersuchungen steht die hohe Verweildauer des Depot-Salicylates im menschlichen Körper ausser Frage. Es ist nun aber die Hyaluronidasehemmung beider Medikamente zu bestimmen.

Um im Versuch jeweils die gleiche Menge Salicylsäure zur Wirksamkeit gelangen zu lassen, wird ein Vergleich des Salicylsäuregehaltes beider Substanzen notwendig. Es enthalten 100 mg Depotsalicylat 60 mg Salicylsäure, 100 mg Na-Salicylat dagegen 85,6 mg Salicylsäure. Eine wässrige Lösung von 144,8 mg/ml Depot-Salicylat entspricht daher einer solchen von 100 mg/ml Na-Salicylat, d.h. beide Lösungen enthalten 85,6 mg/ml freie Salicylsäure. Diese Verhältnisse erläutern die Struktur- und Summenformeln beider Medikamente.



neutrales salicylsäures Natrium
= Na-Salicylat
($C_7H_5O_2Na$)



Tetrahydro-1,4-oxazin-Salicyl
= Depot-Salicylat
($C_{11}H_{15}NO_4$)

Eigene Versuche

Methodik. Nach W i l h e l m i¹⁶ wird die Aktivität der Hyaluronidase durch Barbiturate nicht beeinflusst. Es wurde deshalb zur Narkose der männlichen weißen Ratten im Gewicht von 150 - 220 g eine frisch zubereitete 10 %ige Evipan-Natrium-Lösung verwendet in der Dosierung von 30 mg/100 g Ratte Evipan-Natrium. Lediglich bei den 3-4 stündigen Versuchen wurde die Narkose mit 20 mg Evipan-Natrium + 8,8 mg Luminal-Natrium pro 100 g Tier durchgeführt.

Die Hyaluronidasehemmung sollte nach dem bekannten Spreading-Test bestimmt werden. Dazu mußte die Bauchhaut der Ratten mit Filca enthaart werden. Das Setzen der Quaddeln erfolgte durch

durch streng intracutane Injektion von 0,1 ml der Farbstoff- bzw. Farbstoff + Hyaluronidaselösung. Die Farbstofflösung bestand aus einer 1 %igen Evans-blue-Lösung, während die Farbstoff + Hyaluronidaselösung 7,5 JE Kinetin in 0,1 ml Evans-blue gelöst enthielt. Beide Fleckentypen, sowohl die der Leerbestimmungen (vor Gabe des Medikamentes) als auch die der Zeitbestimmungen (nach Gabe des Medikamentes) wurden zur planimetrischen Auswertung auf Celluloidstreifen übertragen, und zwar jeweils 10 Minuten nach dem Setzen der Quaddeln.

Die Verabreichung der Medikamente erfolgte in einmaliger subcutaner Gabe. Die Dosierung wurde entsprechend dem Gehalt beider Substanzen an freier Salicylsäure festgelegt. Nach dem oben erwähnten Vergleich wurden deshalb 50 mg/ 100 g Tier Na-Salicylat bzw. 72,4 mg / 100 g Tier Depot-Salicylat verabfolgt. Die Bestimmung der Hyaluronidasehemmung erfolgte nach oben beschriebener Methode 10' und 30' (Versuchsreihe 1), 20' und 40' (V 2), 60' und 80' (V 3), 70' und 90' (V 4), 100' und 120' (V 5), 140' und 160' (V 6), 180' und 240' (V 7), 1 Tag (V 8), 2 Tage (V 9), 3 Tage (V 10), 5 Tage (V 11), 7 Tage (V 12) und 9 Tage (V 13) nach Applikation. Dabei wurden bis zu 24 Stunden p.i. je zwei Zeiten beim gleichen Tier bestimmt. Da bei den Tagesbestimmungen wegen des Auslaufens der Leerquaddeln nicht mehr genug Raum für weitere Quaddeln zur Verfügung stand, wurde bei diesen Versuchsreihen jeweils nur eine Untersuchung neben der Leerbestimmung vorgenommen.

Versuchsergebnisse. Die Versuchsergebnisse der Einzeltiere gehen aus den Tabellen 1a - 13a bzw. 1 b - 13b hervor. (Siehe Tabellenanhang: F = mm² Farbstoffquaddel, FH = Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel) Die Mittelwerte und die Angabe der prozentualen Hemmung sind aus den Tabellen 27a - 39a bzw. 27b - 39b zu ersehen. In diesen Tabellen sind auch die Irrtumswahrscheinlichkeiten, mit denen die Versuchsergebnisse belastet sind, angegeben. Die genaue statistische Berechnung ist weiter unten aufgeführt. Gleichzeitig wurden die Versuchsergebnisse in Abbildungen graphisch dargestellt. Dabei finden sich in den Abbildungen I, II, III, IV die Differenzen zwischen den Flächeninhalten der Farbstoff- bzw. Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddeln zu den verschiedenen Zeiten nach Injektion der Versuchssubstanzen und den Flächeninhalten beider Quaddeltypen vor Gabe der Medikamente (Leerwerte).

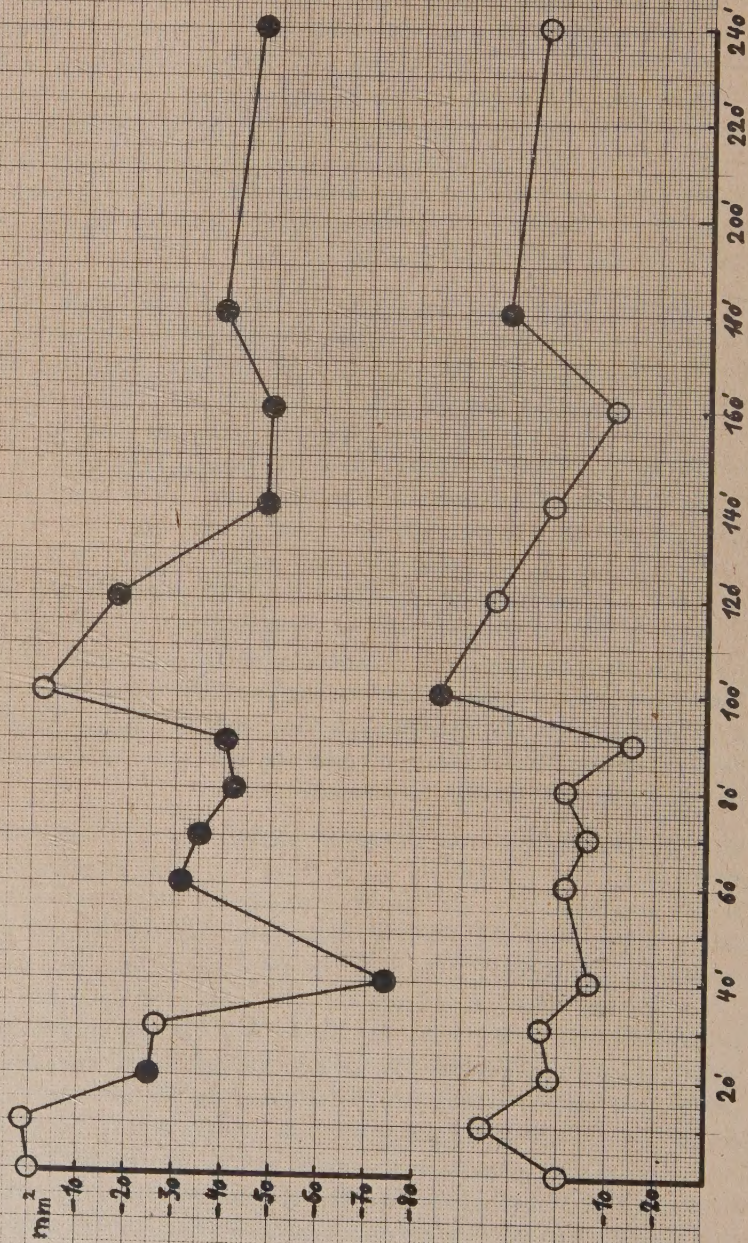


Abb. I Depot - Salicylat 10' - 240'

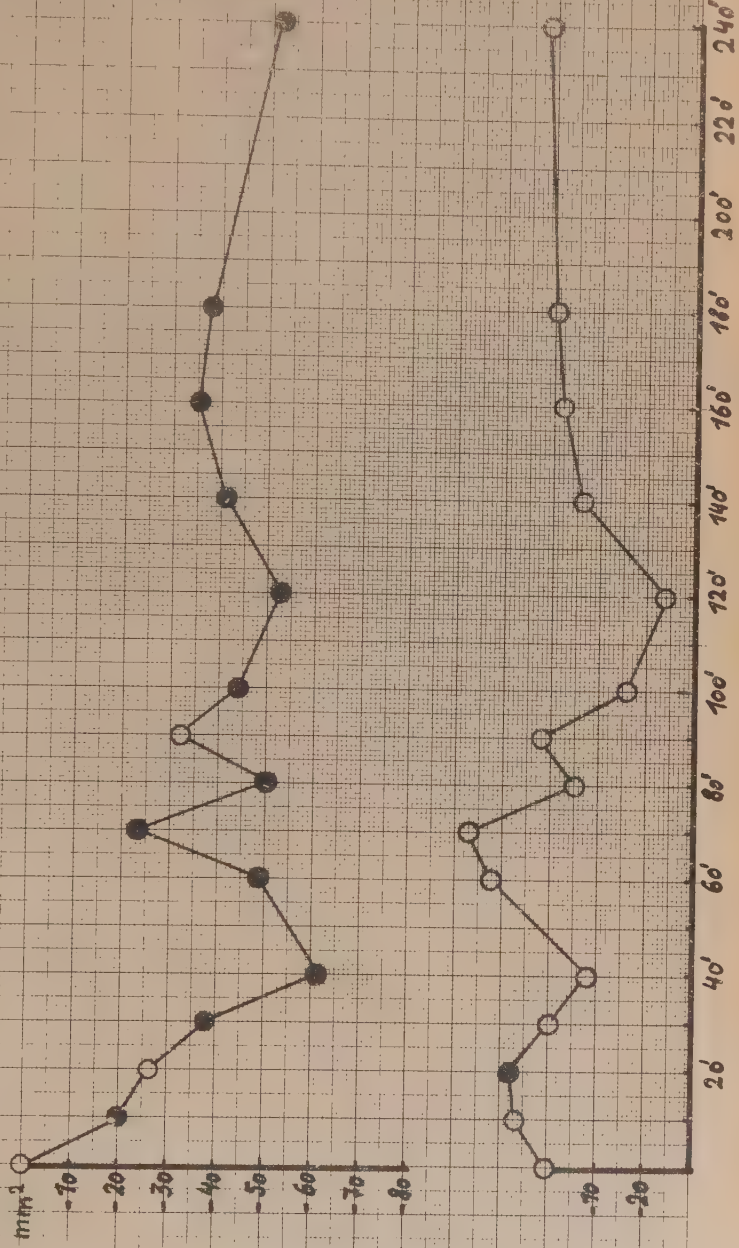
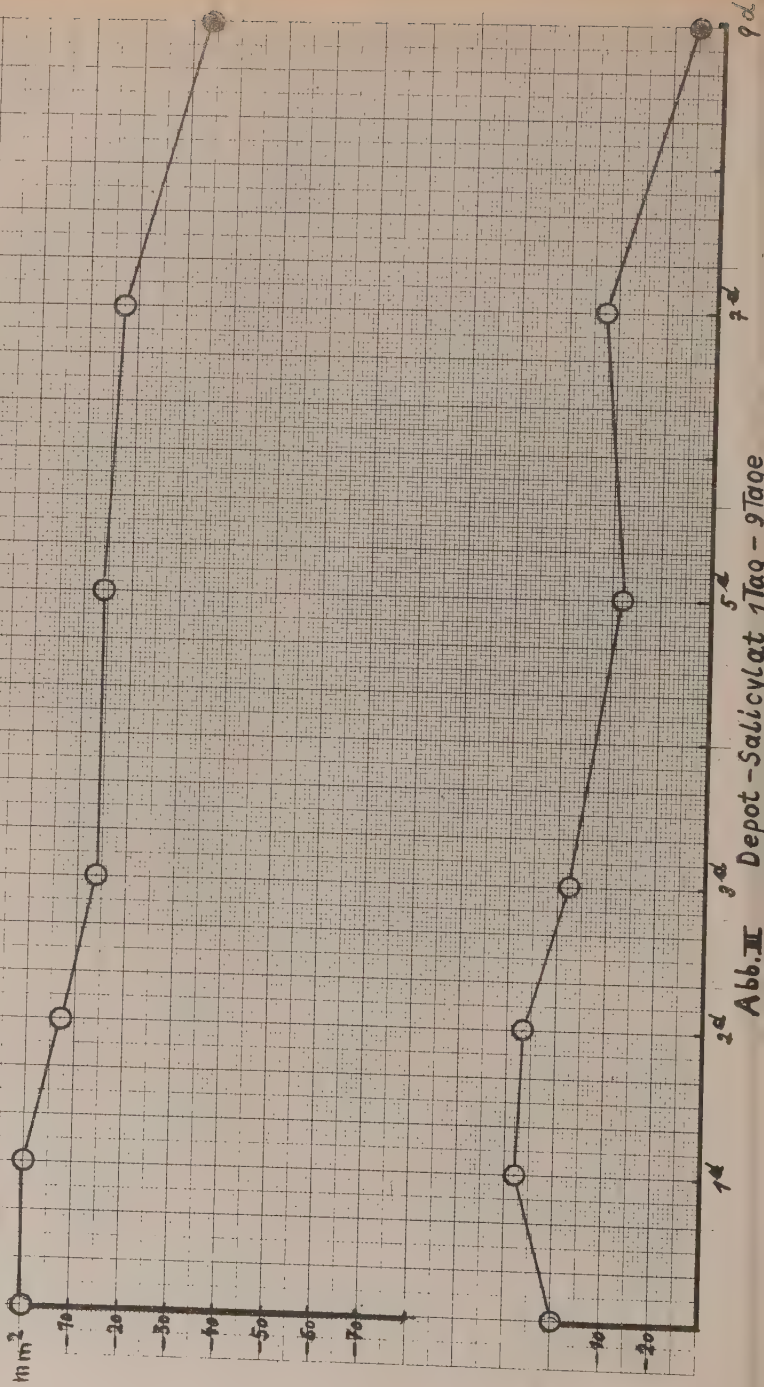
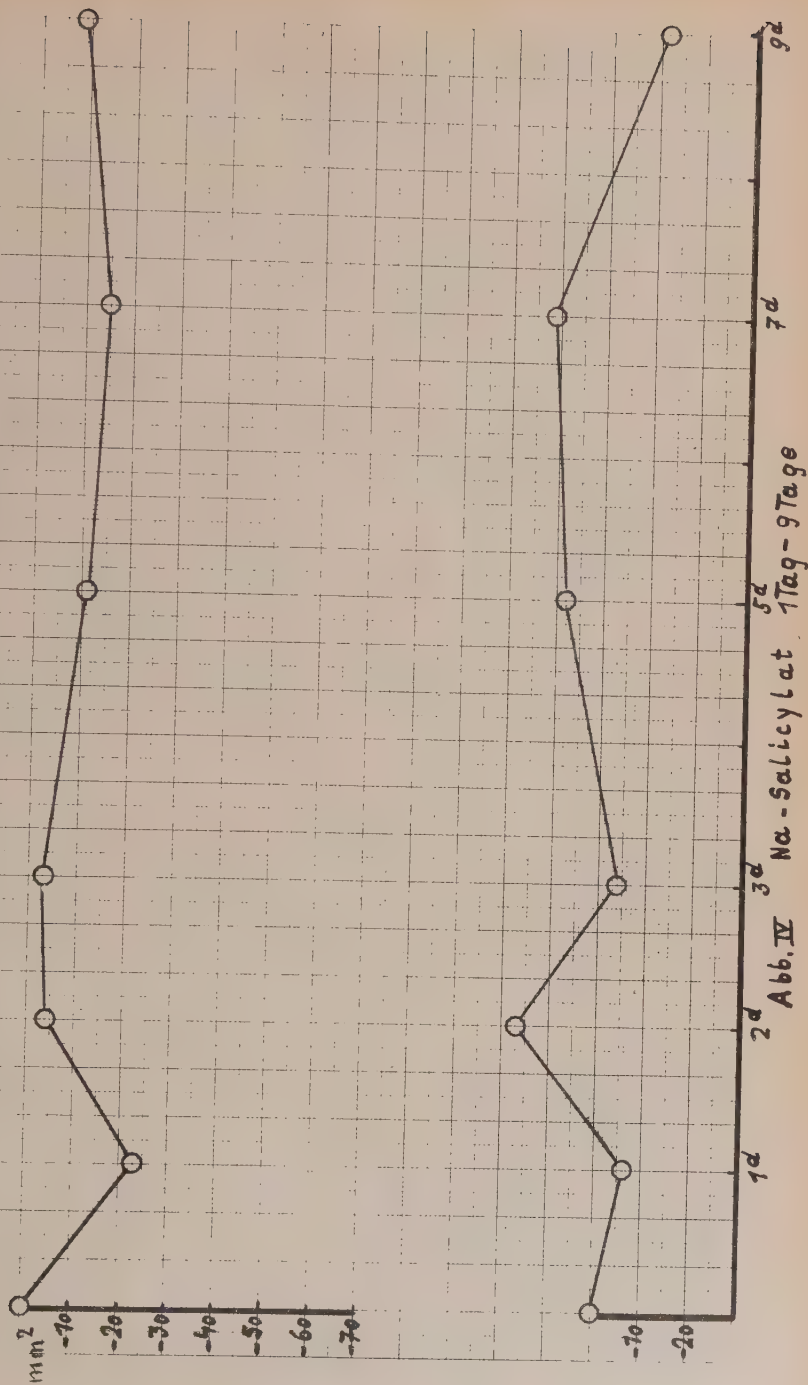


Abb. II Na - Salicylat 10' - 240'





Berechnung der prozentualen Hemmung. Zur Berechnung der prozentualen Hemmung wurde die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel vor dem Versuch, also ohne Einfluß der hyaluronidasehemmenden Substanzen, einer nullprozentigen Hemmung gleichgesetzt. Da die reinen Farbstoffquaddeln vor dem Versuch theoretisch einer Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidase-Aktivität entsprechen würde, wurde diese einer 100 %igen Hyaluronidasehemmung gleichgesetzt. Auf diese beiden Festpunkte wurde die Ausbreitung der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddeln zu den verschiedenen Zeiten (nach Gabe der Medikamente) prozentual in Beziehung gesetzt. Die Farbstoffquaddel nach Applikation der geprüften Substanzen diente lediglich der Feststellung, inwieweit auch deren Ausbreitung durch die Wirkung des Medikamentes eine Veränderung erfährt.

Statistische Auswertung.

1. Statistisches Modell. Da die experimentelle Anordnung bei der Prüfung der Kurzzeit-Hemmung eine andere ist als bei der Prüfung der Langzeithemmung, mußten zur statistischen Auswertung der Versuchsergebnisse gleichfalls zwei verschiedene statistische Modelle herangezogen werden.

Bei den Versuchen zur Kurzzeit-Hemmung wurde das Verhalten der beiden Quaddel-Typen (reine Farbstoff-Quaddel bzw. Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel) getrennt untersucht. Dies war deshalb möglich, weil bei diesen Teilversuchsreihen an jedem Tier die Diffusionsgeschwindigkeit jedes Quaddel-Typus zu 3 verschiedenen Zeitpunkten bestimmt worden war. Folgendes statistisches Modell wurde der Auswertung zugrundegelegt. $x_{i,t}$ sei der am i-ten Versuchstier einer Teilversuchsreihe zum Zeitpunkt t gemessene Wert für die Ausbreitung eines Quaddeltypus. Es wurde dann angenommen, daß sich der Meßwert $x_{i,t}$ in linearer, additiver Form aus zwei Konstanten a (Vt) und b (t) zusammensetze, wobei a(Vt) ausschließlich vom Versuchstier, jedoch nicht vom Zeitpunkt t, b (t) ausschließlich vom Zeitpunkt, jedoch nicht vom Versuchstier abhängt. Unter Berücksichtigung zufälliger Abweichungen $e_{i,t}$ des Meßwertes $x_{i,t}$ von diesem Modell ergibt sich der Ansatz

$$x_{i,t} = a (Vt) + b (t) + e_{i,t}$$

Von den zufälligen Abweichungen $e_{i,t}$ wurde angenommen, daß sie normalverteilt mit dem Erwartungswert $E(e_{i,t}) = 0$ und der Varianz $V(e_{i,t}) = \sigma^2$ seien. Die Varianz σ^2 , die unabhängig von dem Versuchstier und dem Zeitpunkt ist, bringt die Abweichung der realen Meßwerte von dem statistischen Modell zum Ausdruck und wird als Versuchsfehler bei der Auswertung berücksichtigt. Sie ist jedoch nicht ausschließlich als experimenteller Fehler zu werten, in ihr ist auch eine biologische Komponente enthalten, die sich aus der biologischen Variabilität in dem Versuchverhalten der Tiere ergibt.

Die Konstante $a(Vt)$ charakterisiert eine individuelle biologische Eigenschaft des jeweiligen Versuchstieres, die man als "Reaktions-Niveau" interpretieren könnte. Die Konstante $b(t)$ dagegen charakterisiert das Verhalten des jeweiligen Quaddel-Typus unter den Versuchsbedingungen nach Elimination der individuellen Reaktions-Niveaus der einzelnen Versuchstiere. Es ist somit das Verhalten der Konstanten $b(t)$ in Abhängigkeit von der Zeit der eigentliche Ausdruck für das Verhalten des jeweiligen Quaddel-Typus unter den Versuchsbedingungen einer Teilversuchsreihe. Die statistische Analyse hatte daher zunächst zu prüfen, ob die Null-Hypothese, die zu einer Teilversuchsreihe gehörigen Konstanten $b(t)$ seien zeitlich nicht veränderlich (d. h. sie seien alle gleich) zu verwerfen ist oder nicht. Entsprechend dem gewählten statistischen Modell wurde dies mittels einer zweifachen Varianz-Analyse für jeden Quaddel-Typus entschieden. (Tabellen 14a - 26a bzw. 14b - 26b). Diese Varianz-Analysen liefern zunächst in Gestalt der Restvarianz einen Schätzwert für den Versuchsfehler σ^2 . Der Vergleich der Restvarianz mit der "Varianz zwischen den Zeiten" mittels des F'-Tests (Varianz-Quotienten-Test) liefert dann die statistische Entscheidung darüber, ob die Null-Hypothese zu verwerfen ist oder nicht. Dabei entschieden wir uns, die Null-Hypothese immer dann zu verwerfen, wenn die Wahrscheinlichkeit für ein fälschliches Verwerfen (Irrtumswahrscheinlichkeit) höchstens 5 % beträgt. Nur wenn die Null-Hypothese verworfen werden muss, darf behauptet werden, daß statistisch gesicherte Unterschiede in der Diffusionsgeschwindigkeit eines Quaddel-Typus innerhalb einer Teilversuchsreihe vorliegen.

Führt die Varianz-Analyse zum Verwerfen der Null-Hypothese, so muß noch entschieden werden, zu welchem Zeitpunkt t die zugehörige Konstante $b(t)$ sich gegenüber dem Ausgangswert $b(t_v)$ (d.h. demjenigen Wert, der zu den Quaddeln vor der Belastung der Tiere mit der Prüfsubstanz gehört) statistisch gesichert geändert hat. Zur Prüfung dieser Frage dient der DUNCAN-Test. Er ist speziell entwickelt worden, um im Anschluss an Varianz-Analysen einen simultanen Vergleich mehrerer Mittelwerts-Differenzen durchzuführen. Wir entschieden uns dafür, eine gesicherte Veränderung eines Quaddel-Typus zum Zeitpunkt t gegenüber dem Ausgangswert anzunehmen, wenn sich aus dem Duncan-Test für die Aussage, es sei $b(t_v)$ von $b(t)$ verschieden, eine Irrtumswahrscheinlichkeit von höchstens 5 % ergab.

Der Vollständigkeit halber sei bemerkt, daß sich die Konstante $b(t)$, die zum Zeitpunkt t gehört, aus dem arithmetischen Mittel $\bar{x}_t$ aller zum Zeitpunkt t an den verschiedenen Versuchstieren bestimmten Quaddelgrößen des gleichen Typus schätzen läßt. Es ist nämlich, bis auf eine nicht näher bestimmte additive Konstante C , die vom Zeitpunkt t unabhängig ist, $\bar{x}_t$ ein Schätzwert für $b(t)$.

Bei der Auswertung der Lang-Zeit-Versuche mußte etwas anders vorgegangen werden. Im Prinzip wurden hier lediglich für jeden Quaddel-Typus die Mittelwerte zu den beiden Meßzeiten mittels des DUNCAN-Tests miteinander verglichen. Die auch hier durchgeführte Varianz-Analyse hatte ausschliesslich den Sinn, in Form der Rest-Varianz eine Schätzung des Versuchsfehlers σ^2 zu ermitteln, aus der die individuelle Variabilität in den Reaktionsniveaus der Tiere eliminiert worden ist.

2. Ergebnisse der statistischen Auswertungen .

In den Schemata der Varianz-Analysen bedeutet SAQ das Summen-Abstands-Quadrat, MAQ das Mittlere-Abstands-Quadrat der jeweiligen Varianz-Komponente (s. Tabellen 14a -26a und 214b -26b). $F_{emp.}$ ist der Varianz-Quotient zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der Rest-Varianz, p ist die Überschreitungswahrscheinlichkeit, die $F_{emp.}$ in der zugehörigen F-Prüfverteilung zukommt. Sie wurde nur angegeben, wenn sie nicht größer als 5 % ist. Der zur "Varianz zwischen den Zeiten" gehörige p -Wert ist die Irrtums-Wahrscheinlichkeit, mit der die oben angegebene

Null-Hypothese über das zeitliche Verhalten eines Quaddel-Typus verworfen wird.

Bei den Kurzzeit-Versuchen liegt für beide Prüfsubstanzen und für sämtliche Teilversuchsreihen bei der Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel ein p-Wert vor, der nicht größer als 5 % ist. Bei allen Teilversuchsreihen liegt somit für die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel eine statistisch gesicherte Änderung gegenüber dem Ausgangswert vor. Bei allen Teilversuchsreihen liegt somit für die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel eine statistisch gesicherte Änderung gegenüber dem Ausgangswert vor. Bei einigen Teilversuchsreihen trifft dies auch für die reine Farbstoff-Quaddel zu.

Das Ergebnis des DUNCAN-Testes ist in den Tabellen 27a - 39a bzw. 27b - 39 b wiedergegeben. Es bedeutet hierin zunächst $\bar{x}$ das arithmetische Mittel der zu diesem Zeitpunkt beobachteten Werte, s^2 die Varianz zwischen diesen Werten (diese Varianz s^2 darf nicht mit dem Versuchsfehler verwechselt werden, ihre Größe ist wesentlich bedingt durch die Unterschiede in dem Reaktions-Niveau der Versuchstiere). $b(t) - b(t_v)$ ist der Schätzwert für die Änderung der Quaddel-Größe zum Zeitpunkt t gegenüber dem Ausgangswert (zum Zeitpunkt t_v). Das Ergebnis des DUNCAN-Tests ist in Form der Irrtumswahrscheinlichkeit angegeben, mit der behauptet werden kann, die Differenz $b(t) - b(t_v)$ sei gesichert von 0 verschieden. Diese Irrtumswahrscheinlichkeit ist in der Spalte "Sicherung" angegeben. Nur für diejenigen Zeitpunkte, für die diese Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer als 5 % ist, liegt eine statistische Sicherung (5 % schwache Sicherung; 1 % ausreichende Sicherung) für die Änderung der betreffenden Quaddeln zu diesem Zeitpunkt gegenüber ihrem Ausgangswert vor. Je nach dem die Differenz $b(t) - b(t_v)$ kleiner oder größer als 0 ist, handelt es sich um eine Verkleinerung (Hemmung) bzw. Vergrößerung gegenüber dem Ausgangswert. Für die Bewertung der Langzeit-Hemmung ist ausschließlich das Ergebnis des DUNCAN-Testes von Bedeutung; es zeigt sich, daß lediglich beim Depot-Salicylat am 9. Tag sowohl für die Farbstoff- als auch für die Farbstoff + Hyaluronidase-Quaddel eine schwach gesicherte Hemmung vorliegt.

Diskussion

Es zeigte sich bei Applikation sowohl des Na-Salicylates als auch des Depot-Salicylates eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität nur im Verlauf der ersten 4 Stunden, wobei der 4-Stunden-Wert nach Na-Salicylat allerdings nicht mehr statistisch gesichert werden konnte. Das Maximum der Hemmung liegt bei beiden Substanzen 40' p.i., wobei das Ausmaß der Hemmung bei Betrachtung der Flächendifferenzen etwas stärker zu sein scheint. Beim Depot-Salicylat zeigte sich 100' p.i. ein vorübergehendes Absinken der Hyaluronidase-Hemmung, welches in unseren Versuchen bei Na-Salicylat nur angedeutet 70' p.i. erfaßt wurde. Dieses Verhalten eines Absinkens der Hyaluronidase-Hemmung innerhalb der ersten zwei Stunden ist jedoch nach den erwähnten Arbeiten von Mathies und Mitarbeitern¹⁻¹¹ bei Anwendung verschiedener hyaluronidasehemmender Substanzen bekannt. 24 Stunden nach Applikation ist beim Na-Salicylat noch eine geringe, statistisch nicht erfaßbare Hemmung zu erkennen, während beim Depot-Salicylat zu diesem Zeitpunkt eine Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität praktisch nicht mehr feststellbar ist. Man hat den Eindruck, daß nach einem dann folgenden vorübergehenden Verschwinden der hyaluronidasehemmenden Wirkung vom 5. bis 9. Tag nach Na-Salicylat und vom 3. bis 9. Tag nach Depot-Salicylat wieder eine wenn auch sehr geringe Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität als Nachwirkung auftritt, die jedoch nur 9 Tage nach Depot-Salicylat statistisch schwach gesichert werden konnte. Im untersuchten Zeitraum von 9 Tagen sind somit keine wesentlichen Unterschiede in der hyaluronidase-hemmenden Wirkung des Na-Salicylates und eines sogenannten Depot-Salicylates festzustellen. Wenn also nach einmaliger Gabe von Depot-Salicylat nach Dörfle¹⁴ ein langsames Absinken des Salicylsäure-Blutspiegels festgestellt wird, so zeigen unsere Untersuchungen, daß dieses auf den Verlauf der Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität keinen wesentlichen Einfluß ausübt.

Die Tatsache, daß auch nach der vermutlich vollständigen Ausscheidung des wirksamen Medikamentes noch eine Hyaluronidasehemmung vorhanden ist und nach unseren Untersuchungen sogar wahrscheinlich gemacht wurde, wird durch Untersuchungen von Fumy¹³, Probst¹⁷ und Schwanck¹⁸ erklärt.

Diese Autoren stellten fest, daß z.B. nach wiederholten Gaben von Acetyl-Salicylsäure bzw. Chloroquin oder auch nach einer Verabreichung einer Serie von Moorbädern deren hyaluronidase-hemmende Wirkung bis über 4 Wochen nach der letzten Applikation hinaus erhalten bleiben kann. Dieser Effekt ist durch Gabe von Ergotamintartrat als Adrenolyticum augenblicklich zu blockieren. Da M a t h i e s und Mitarbeiter^{1-11, 19-23}, eine über das Nebennierenmark laufende Wirkung hyaluronidase-hemmender Substanzen mit einer Ausschüttung von Katecholaminen aus der Nebenniere nachweisen konnten, muß angenommen werden, daß eine Aktivierung des Nebennierenmarkes durch hyaluronidase-hemmende Substanzen deren chemische Wirksamkeit überdauert. Dieser Mechanismus dürfte auch im Falle unserer Untersuchungen sichtbar werden, da nach den Blutspiegeluntersuchungen von D ö r f l e r¹⁴ kaum anzunehmen ist, daß beispielsweise 7 oder 9 Tage p.i. auch bei der Ratte noch ein wirksamer Blutspiegel vorhanden ist. Bei diesen Überlegungen muß natürlich auf die unterschiedlichen Verhältnisse bei Ratte und Mensch, auf die unterschiedlichen Dosen sowie auf die verschiedenen Applikationsarten aufmerksam gemacht werden.

Das Verhalten der Flächenausbreitung der reinen Farbstoff-Quaddeln zeigt eine gewisse Parallelität zum Verhalten der Farbstoff- + Hyaluronidase-Quaddeln, wenn auch die Flächendifferenzen weit- aus geringer sind. Es muß eine unspezifische hyaluronidase-hemmende Wirkung bei der Salicylsäure-Präparate diskutiert werden, wenn man nicht eine sichtbare Einwirkung auf die Gewebshyaluronidase annehmen will.

Zusammenfassung.

Es wurde die hyaluronidasehemmende Wirkung des Na-Slicylates und eines Depot-Salicylates nach einmaliger subcutaner Applikation in einem Zeitraum von 9 Tagen bei Ratten untersucht. Wesentliche Unterschiede im zeitlichen Ablauf und im Ausmaß der hyaluronidasehemmenden Wirkung konnten nicht gefunden werden. Die Gesamtdauer des hyaluronidasehemmenden Effekts beträgt etwa 4 Stunden. Nach 3 bzw. 5 bis 9 Tagen glaubt man eine geringe Nachwirkung zu sehen, deren Mechanismus aufgrund der Mitteilung von Untersuchern anderer Substanzen diskutiert wird. Das Maximum der Hyaluronidase-Hemmung liegt bei 40' nach Applikation.

Tabellenanhang

Versuchsreihe 1
(10' bis 30' p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.					
		F ₀	H ₀	F ₁₀	H ₁₀	F ₃₀	H ₃₀
1	175	130	210	150	180	140	180
4	195	130	200	166	220	125	200
5	175	155	224	155	225	140	180
6	185	130	210	175	220	160	170
7	155	160	235	140	240	160	220

Tabelle 1a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.					
		F ₀	H ₀	F ₁₀	H ₁₀	F ₃₀	H ₃₀
8	185	110	175	130	165	130	150
9	215	110	180	125	170	140	150
10	165	130	205	130	185	120	160
12	175	150	200	150	150	125	160
13	175	130	170	130	160	115	120

Tabelle 1b

V e r s u c h s r e i h e 2

(20' und 40' p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.					
		F ₀	H ₀	F ₂₀	H ₂₀	F ₄₀	H ₄₀
14	195	110	210	110	175	95	110
15	185	125	229	115	215	95	150
16	175	135	210	135	200	125	145
17	180	115	200	118	170	128	140
18	190	110	235	125	200	120	170

Tabelle 2a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.					
		F ₀	H ₀	F ₂₀	H ₂₀	F ₄₀	H ₄₀
19	165	130	200	130	190	105	140
20	165	115	190	140	200	120	140
22	160	115	170	125	170	115	140
23	185	120	230	125	165	105	145
24	155	140	240	140	175	135	160

Tabelle 2b

V e r s u c h s r e i h e 3
(60' und 80' p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.					
		F ₀	H ₀	F ₆₀	H ₆₀	F ₈₀	H ₈₀
25	155	120	215	115	170	135	164
26	170	120	205	115	160	115	145
27	165	123	170	130	160	115	135
30	165	130	200	150	175	130	180
31	185	130	190	110	160	125	148

Tabelle 3a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.					
		F ₀	H ₀	F ₆₀	H ₆₀	F ₈₀	F ₈₀
33	165	110	205	140	160	120	140
34	155	110	195	145	170	130	155
35	150	110	200	120	120	130	150
36	150	120	220	135	180	125	180
37	175	140	225	110	165	120	170

Tabelle 3 b

V e r s u c h s r e i h e 4

(70' und 90' p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

a.i.

p.i.

Leervers.

Tier-Nr.	Gew.	F ₀	H ₀	F ₇₀	H ₇₀	F ₉₀	H ₉₀
38	170	150	200	135	180	140	175
40	195	150	210	140	170	105	160
41	180	165	230	160	175	165	170
42	170	160	185	140	162	140	150
43	165	120	190	140	150	120	160

Tabelle 4a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

a. i.

p.i.

Leervers.

Tier-Nr.	Gew.	F ₀	H ₀	F ₇₀	H ₇₀	F ₉₀	H ₉₀
45	165	100	170	140	160	105	180
46	170	115	205	140	175	120	150
47	185	100	180	115	160	110	145
48	155	125	230	140	175	140	165
49	185	125	190	115	185	105	175

Tabelle 4b

V e r s u c h s r e i h e 5
(100' und 120' p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.					
		F ₀	H ₀	F ₁₀₀	H ₁₀₀	F ₁₂₀	H ₁₂₀
50	200	130	160	150	170	135	160
52	188	120	200	140	190	140	180
53	165	100	190	125	200	130	185
55	162	130	215	150	120	120	190
56	185	120	200	160	195	145	165

Tabelle 5a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	F ₀	H ₀	F ₁₀₀	H ₁₀₀	F ₁₂₀	H ₁₂₀
57	220	140	225	135	200	120	180
58	210	135	230	135	190	115	190
60	170	140	240	135	200	150	190
61	192	150	240	110	185	110	170
62	180	160	240	130	180	110	180

Tabelle 5b

V e r s u c h s r e i h e 6

(140' und 160' p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

a.i.

p.i.

Leervers.

Tier-Nr.	Gew.	F ₀	H ₀	F ₁₄₀	H ₁₄₀	F ₁₆₀	H ₁₆₀
64	155	145	220	150	160	125	155
65	155	140	220	140	170	135	150
66	165	140	180	160	150	140	155
67	165	160	230	140	180	140	195

Tabelle 6a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

a.i.

p.i.

Leervers.

Tier-Nr.	Gew.	F ₀	H ₀	F ₁₄₀	H ₁₄₀	F ₁₆₀	H ₁₆₀
68	185	115	170	110	130	110	130
69	165	135	190	115	145	120	120
70	155	150	220	145	190	130	175
72	175	120	200	125	150	150	185

Tabelle 1 b

V e r s u c h s r e i h e 7

(180' und 240' p.i.)

DEPOT-SALICYT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.		F ₁₈₀	H ₁₈₀	F ₂₄₀	H ₂₄₀
73	175	F ₀	H ₀	F ₁₈₀	H ₁₈₀	F ₂₄₀	H ₂₄₀
73	175	120	200	140	160	120	140
74	170	120	220	130	160	120	190
75	165	135	190	145	174	140	160
76	155	100	180	115	160	125	138
77	155	120	200	125	160	125	160
78	175	140	215	150	155	130	140

Tabelle 7a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.			
		Leervers.		F ₁₈₀	H ₁₈₀	F ₂₄₀	H ₂₄₀
79	185	F ₀	H ₀	F ₁₈₀	H ₁₈₀	F ₂₄₀	H ₂₄₀
79	185	115	175	115	170	110	140
80	185	130	205	125	160	160	165
81	185	135	235	100	175	130	145
82	165	150	200	150	180	120	160
83	170	115	200	105	175	120	170
84	160	120	235	170	163	130	164

Tabelle 7 b

V e r s u c h s r e i h e 8

(1 Tag p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i. Leervers.		p.i.	
		F ₀	H ₀	F ₁	H ₁
85	175	140	200	165	240
86	190	140	240	135	220
87	240	140	200	155	210
88	158	125	185	125	160
89	175	135	170	140	165

Tabelle 8a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i. Leervers.		p.i.	
		F ₀	H ₀	F ₁	H ₁
90	205	145	230	140	230
91	195	150	210	130	180
92	184	140	230	120	160
93	185	100	180	120	195
94	165	120	230	115	200

Tabelle 8b

V e r s u c h s r e i h e 9

(2 Tage p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.	
		Leervers.		F ₂	H ₂
		F ₀	H ₀		
95	165	160	190	150	215
96	160	125	210	130	220
97	195	120	200	140	160
98	178	140	230	150	210

Tabelle 9a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	F ₀	H ₀	F ₂	H ₂
99	140	130	170	150	180
100	158	125	210	140	200
101	165	140	215	135	185
102	160	140	225	180	240

Tabelle 9 b

V e r s u c h s r e i h e 10

(3 Tage p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.	
		Leervers.			
		F ₀	H ₀	F ₃	H ₃
103	165	145	230	135	200
104	195	150	180	140	180
105	182	135	180	150	180
106	178	135	190	130	180
107	165	140	220	140	190

Tabelle 10a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.	
		Leervers.			
		F ₀	H ₀	F ₃	H ₃
108	175	150	175	135	175
109	173	144	200	130	195
110	160	130	220	155	205
111	190	130	190	145	215
112	175	145	205	110	185

Tabelle 10b

V e r s u c h s r e i h e 11

(5 Tage p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.	
		Leervers.		F ₅	H ₅
		F ₀	H ₀		
113	174	140	180	115	160
114	178	125	200	145	180
115	169	140	175	110	165
116	175	138	160	115	160
117	175	110	180	110	160

Tabelle 11a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.	
		Leervers.		F ₅	H ₅
		F ₀	H ₀		
118	168	125	205	145	210
120	175	120	200	130	195
121	168	125	210	145	185
122	160	135	190	115	180
123	180	130	200	145	180

Tabelle 11b

V e r s u c h s r e i h e 12
(7 T a g e p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

		a.i.		p.i.	
		Leervers.			
Tier-Nr.	Gew.	F ₀	H ₀	F ₇	H ₇
124	184	140	195	125	195
125	180	135	215	135	170
126	198	115	200	120	165
127	165	140	160	125	175

Tabelle 12a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.	
		Leervers.			
		F ₀	H ₀	F ₇	H ₇
128	205	120	225	130	200
129	215	135	170	150	175
130	160	145	220	135	190
131	195	115	195	135	185

Tabelle 12b

V e r s u c h s r e i h e 13

(9 Tage p.i.)

DEPOT-SALICYLAT

72,4 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.	
		Leervers.		F ₉	H ₉
		F ₀	H ₀		
132	188	135	225	125	165
134	175	135	205	115	200
136	220	140	175	125	175
137	215	155	225	100	175

Tabelle 13a

NATRIUM-SALICYLAT

50 mg / 100 g Tier

Tier-Nr.	Gew.	a.i.		p.i.	
		Leervers.		F ₉	H ₉
		F ₀	H ₀		
138	180	130	200	140	208
140	205	140	215	100	190
141	210	130	200	140	208
142	195	135	235	110	210

Tabelle 13b

DEPOT - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	612	153	-	
Zwischen Zeiten	2	712	356	1*49	-
Rest - Varianz	8	1.955	239		
Gesamt - Varianz	14	3.279	234		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.856	714	3*88	5 %
Zwischen Zeiten	2	2.327	1.163	6*32	5 %
Rest - Varianz	8	1.477	184		
Gesamt - Varianz	14	6.660	476		

V e r s u c h s r e i h e 1

NATRIUM - SALICYLAT

Farbstoff- Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	683	171	1.16	-
Zwischen Zeiten	2	163	81	0.55	-
Rest - Varianz	8	1.187	148		
Gesamt - Varianz	14	2.033	145		

Farbstoff + Hyase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.733	433	3.52	-
Zwischen Zeiten	2	3.613	1.806	14.68	1 %
Rest - Varianz	8	987	123		
Gesamt - Varianz	14	6.333	452		

Versuchsreihe 1

DEPOT - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.199	299	3.36	-
Zwischen Zeiten	2	179	89	1.00	-
Rest - Varianz	8	714	89		
Gesamt - Varianz	14	2.092	150		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	3.198	799	6.60	5 %
Zwischen Zeiten	2	14.104	7.052	58.28	0.1 %
Rest - Varianz	8	967	121		
Gesamt - Varianz	14	18.269	1.305		

V e r s u c h s r e i h e 2

Tabelle 15a

NATRIUM - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	893	223	4.21	5 %
Zwischen Zeiten	2	640	320	6.04	5 %
Rest - Varianz	8	427	53		
Gesamt - Varianz	14	1.960	140		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.540	385	1.05	-
Zwischen Zeiten	2	9.370	4.685	12.80	1 %
Rest - Varianz	8	2.930	366		
Gesamt - Varianz	14	13.840	989		

V e r s u c h s r e i h e 2

DEPOT - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	665	166	1.60	-
Zwischen Zeiten	2	1	-	-	
Rest - Varianz	8	829	104		
Gesamt - Varianz	14	1.495	107		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.856	464	4.83	5 %
Zwischen Zeiten	2	4.673	2.336	24.33	0.1 %
Rest - Varianz	8	768	96		
Gesamt - Varianz	14	7.297	521		

Versuchsreihe 3

NATRIUM - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	127	302	1.61	-
Zwischen Zeiten	2	363	181	0.96	-
Rest - Varianz	8	1.503	188		
Gesamt - Varianz	14	1.993	142		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.560	640	4.10	5 %
Zwischen Zeiten	2	8.333	4.166	26.71	0.1 %
Rest - Varianz	8	1.250	156		
Gesamt - Varianz	14	12.143	867		

V e r s u c h s r e i h e 3

DEPOT - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.457	614	4.07	5 %
Zwischen Zeiten	2	570	285	1.89	-
Rest - Varianz	8	1.213	151		
Gesamt - Varianz	14	4.240	303		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.560	390	4.76	5 %
Zwischen Zeiten	2	4.811	2.405	29.33	0.1 %
Rest - Varianz	8	655	82		
Gesamt - Varianz	14	7.026	502		

V e r s u c h s r e i h e 4

Tabelle 17 a

NATRIUM - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.560	390	3.51	-
Zwischen Zeiten	2	910	455	4.10	-
Rest - Varianz	8	890	111		
Gesamt - Varianz	14	3.360	240		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.473	368	1.38	-
Zwischen Zeiten	2	2.773	1.386	5.21	5 %
Rest - Varianz	8	2.127	266		
Gesamt - Varianz	14	6.373	455		

V e r s u c h s r e i h e 4

DEPOT - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	957	239	2*69	-
Zwischen Zeiten	2	1.570	785	8*82	1 %
Rest - Varianz	8	713	89		
Gesamt - Varianz	14	3.240	231		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.417	604	8*75	1 %
Zwischen Zeiten	2	863	431	6*25	5 %
Rest - Varianz	8	558	69		
Gesamt - Varianz	14	3.838	274		

V e r s u c h s r e i h e 5

NATRIUM - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	550	138	0.77	-
Zwischen Zeiten	2	1.493	746	4.14	-
Rest - Varianz	8	1.440	180		
Gesamt - Varianz	14	3.483	249		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	243	61	0.88	-
Zwischen Zeiten	2	8.043	4.021	58.28	0.1 %
Rest - Varianz	8	557	69		
Gesamt - Varianz	14	8.843	632		

V e r s u c h s r e i h e 5

DEPOT - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	173	58	0.67	-
Zwischen Zeiten	2	379	189	2.17	-
Rest - Varianz	6	521	87		
Gesamt - Varianz	11	1.073	98		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	2.423	808	5.57	5 %
Zwischen Zeiten	2	6.179	3.089	21.30	0.1 %
Rest - Varianz	6	871	145		
Gesamt - Varianz	11	9.473	861		

V e r s u c h s r e i h e 6

NATRIUM - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.456	485	3.28	-
Zwischen Zeiten	2	79	39	0.26	-
Rest - Varianz	6	888	148		
Gesamt - Varianz	11	2.423	220		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	4.423	1.474	12.71	1 %
Zwischen Zeiten	2	3.954	1.977	17.04	1 %
Rest - Varianz	6	696	116		
Gesamt - Varianz	11	9.073	825		

V e r s u c h s r e i h e 6

DEPOT - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1.644	329	6.58	1 %
Zwischen Zeiten	2	419	209	4.18	5 %
Rest - Varianz	10	498	50		
Gesamt - Varianz	17	2.561	151		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1.575	315	1.78	-
Zwischen Zeiten	2	7.450	3.725	21.05	0.1 %
Rest - Varianz	10	1.767	177		
Gesamt - Varianz	17	10.792	635		

V e r s u c h s r e i h e 7

Tabelle 20 a

NATRIUM - SALICYLAT

Farbstoff - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	2.594	519	1.46	-
Zwischen Zeiten	2	3	1	-	
Rest - Varianz	10	3.564	356		
Gesamt - Varianz	17	6.161	362		

Farbstoff + Hyase - Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1.257	251	1.02	-
Zwischen Zeiten	2	8.411	4.205	17.16	0.1 %
Rest - Varianz	10	2.448	245		
Gesamt - Varianz	17	12.116	695		

V e r s u c h s r e i h e 7

DEPOT - SALICYLAT

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	4.995	1.249	3.90	5 %
Zwischen Stufen	3	17.565	5.855	18.30	0.1 %
Rest - Varianz	12	3.835	320		
Gesamt - Varianz	19	26.395	1.389		

Versuchsreihe 8

Tabelle 21a

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.810	603	2.12	-
Zwischen Stufen	3	17.200	5.733	20.19	0.1 %
Rest - Varianz	9	2.560	284		
Gesamt - Varianz	15	21.570	1.438		

Versuchsreihe 9

Tabelle 22 a

NATRIUM - SALICYLAT

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	2.888	722	2*26	-
Zwischen Stufen	3	30.674	10.225	32*05	0*1 %
Rest - Varianz	12	3.832	319		
Gesamt - Varianz	19	37.394	1.968		

V e r s u c h s r e i h e 8

Tabelle 21 b

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	3.267	1.096	4*72	5 %
Zwischen Stufen	3	15.342	5.114	22*04	0*1 %
Rest - Varianz	9	2.089	232		
Gesamt - Varianz	15	20.698	1.380		

V e r s u c h s r e i h e 9

Tabelle 22b

DEPOT - SALICYLAT

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.043	261	1*67	-
Zwischen Stufen	3	14.545	4.848	31*08	0*1 %
Rest - Varianz	12	1.867	156		
Gesamt - Varianz	19	17.455	919		

V e r s u c h s r e i h e 10

Tabelle 23a

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	1.187	297	2*40	-
Zwischen Stufen	3	11.966	3.989	32*17	0*1 %
Rest - Varianz	12	1.490	124		
Gesamt - Varianz	19	14.643	971		

V e r s u c h s r e i h e 11

Tabelle 24 a

NATRIUM - SALICYLAT

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	882	221	0.97	-
Zwischen Stufen	3	17.544	5.848	25.65	0.1 %
Rest - Varianz	12	2.739	228		
Gesamt - Varianz	19	21.165	1.114		

V e r s u c h s r e i h e 10

Tabelle 23b

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	4	580	145	1.53	-
Zwischen Stufen	3	20.985	6.995	73.63	0.1 %
Rest - Varianz	12	1.140	95		
Gesamt - Varianz	19	22.705	1.095		

V e r s u c h s r e i h e 11

Tabelle 24b

DEPOT - SALICYLAT

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	756	252	1*17	-
Zwischen Stufen	3	12.706	4.235	19*70	0*1 %
Rest - Varianz	9	1.932	215		
Gesamt - Varianz	15	15.394	1.026		

V e r s u c h s r e i h e 12

Tabelle 25a

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	67	22	0*10	-
Zwischen Stufen	3	21.417	7.139	32*75	0*1 %
Rest - Varianz	9	1.964	218		
Gesamt - Varianz	15	23.448	1.563		

V e r s u c h s r e i h e 13

Tabelle 26a

NATRIUM - SALICYLAT

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	717	239	0*93	-
Zwischen Stufen	3	15.917	5.306	20*49	0*1 7
Rest - Varianz	9	2.328	259		
Gesamt - Varianz	15	18.962	1.264		

V e r s u c h s r e i h e 12

Tabelle 25 b

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	281	94	0*39	-
Zwischen Stufen	3	26.078	8.693	36*37	0*1 9
Rest - Varianz	9	2.151	239		
Gesamt - Varianz	15	28.510	1.901		

V e r s u c h s r e i h e 13

Tabelle 26b

DEPOT - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	141	230			
H_0	216	188			
$E_{10'}$	157	187	+ 16		
$H_{10'}$	217	495	+ 1	-	
$E_{30'}$	145	225	+ 4		
$H_{30'}$	190	400	- 26	37*9 %	5 %

Versuchsreihe 1

Tabelle 27a

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - B(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	119	118			
H_0	217	214			
$E_{20'}$	121	94	+ 2		
$H_{20'}$	192	358	- 25	25*0 %	1 %
$E_{40'}$	113	266	- 6		
$H_{40'}$	143	470	- 74	80*7 %	1 %

Versuchsreihe 2

Tabelle 28a

NATRIUM - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	106	280			
H_0	186	243			
$E_{10'}$	113	95	+ 7		
$H_{10'}$	166	168	- 20	15.6 %	5 %
$E_{30'}$	106	92	0		
$H_{30'}$	148	270	- 38	29.6 %	1 %

V e r s u c h s r e i h e 1

Tabelle 27 b

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	124	118			
H_0	206	830			
$E_{20'}$	132	58	+ 8		5 %
$H_{20'}$	180	213	- 26	31.7 %	-
$E_{40'}$	116	155	- 8		
$H_{40'}$	145	75	- 61	74.4 %	1 %

V e r s u c h s r e i h e 2

Tabelle 28b

DEPOT - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	125	26			
H_0	196	293			
$E_{60'}$	124	268	- 1		
$H_{60'}$	165	50	- 31	43*2 %	1 %
$E_{80'}$	124	80	- 1		
$H_{80'}$	154	313	- 42	57*9 %	1 %

V e r s u c h s r e i h e 3

Tabelle 29a

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	149	305			
H_0	203	320			
$E_{70'}$	143	95	- 6		
$H_{70'}$	168	139	- 35	58*4 %	1 %
$E_{90'}$	134	518	- 15		
$H_{90'}$	163	95	- 40	65*6 %	1 %

V e r s u c h s r e i h e 4

Tabelle 30a

NATRIUM - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	118	170			
H_0	209	143			
$E_{60'}$	130	213	+ 12		
$H_{60'}$	159	530	- 50	59.1 %	1 %
$E_{80'}$	125	25	- 5		
$H_{80'}$	159	205	- 50	59.1 %	1 %

Versuchsreihe 3

Tabelle 29b

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	113	158			
H_0	195	550			
$E_{70'}$	130	188	+ 17		
$H_{70'}$	171	118	- 24	31.6 %	5 %
$E_{90'}$	114	268	+ 1		
$H_{90'}$	163	233	- 32	42.1 %	5 %

Versuchsreihe 4

Tabelle 30b

DEPOT - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung.	Sicherung
E ₀	120	150			
H ₀	193	420			
E _{100'}	145	175	+ 25		1 %
H _{100'}	191	155	- 2	3*3 %	-
E _{120'}	134	93	+ 14		
H _{120'}	176	168	- 17	28*3 %	5 %

V e r s u c h s r e i h e 5

Tabelle 31 a

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	146	89			
H ₀	213	490			
E _{140'}	148	91	+ 2		
H _{140'}	165	167	- 48	68*3 %	1 %
E _{160'}	135	50	- 11		
H _{160'}	164	439	- 49	70*1 %	1 %

V e r s u c h s r e i h e 6

Tabelle 32a

NATRIUM - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	145	100			
H_0	235	50			
$E_{100'}$	129	118	- 16		
$H_{100'}$	191	80	- 44	42*6 %	1 %
$E_{120'}$	121	280	- 24		
$H_{120'}$	182	70	- 53	51*3 %	1 %

Versuchsreihe 5

Tabelle 31b

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	130	250			
H_0	195	433			
$E_{140'}$	124	239	- 6		
$H_{140'}$	154	656	- 41	60*7 %	1 %
$E_{160'}$	128	291	- 2		
$H_{160'}$	160	616	- 35	51*5 %	1 %

Versuchsreihe 6

Tabelle 32b

DEPOT - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_o	123	197			
H_o	201	224			
$E_{180'}$	134	174	+ 11		5 %
$H_{180'}$	162	41	- 39	53*9 %	1 %
$E_{240'}$	127	56	+ 4		
$H_{240'}$	155	502	- 46	63*2 %	1 %

V e r s u c h s r e i h e 7

Tabelle 33a

NATRIUM - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_o	128	187			
H_o	209	536			
$E_{180'}$	128	747	0		
$H_{180'}$	171	59	- 38	47°0 %	1 %
$E_{240'}$	129	296	+ 1		
$H_{240'}$	157	144	- 52	63°4 %	1 %

V e r s u c h s r e i h e 7

Tabelle 33b

DEPOT - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	136	43			
H ₀	199	686			
E ₁ Tg.	144	255	+ 8		
H ₁ Tg.	199	1.230	0	-	-

V e r s u c h s r e i h e 8

Tabelle 34a

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	136	323			
H ₀	208	269			
E ₂ Tg.	143	91	+ 7		
H ₂ Tg.	201	773	- 7	9*8%	-

V e r s u c h s r e i h e 9

Tabelle 35a

NATRIUM - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	131	43			
H ₀	216	480			
E ₁ Tg.	125	100	- 6		
H ₁ Tg.	193	670	- 23	26.1 %	-

V e r s u c h s r e i h e 8

Tabelle 34b

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	134	56			
H ₀	205	583			
E ₂ .Tg.	151	406	+ 17		
H ₂ .Tg.	201	272	- 4	6.0 %	-

V e r s u c h s r e i h e 9

Tabelle 35b

DEPOT - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	141	43			
H_0	200	550			
E_3 Tg.	139	55	- 2		
H_3 Tg.	186	80	- 14	23.3 %	-

Versuchsreihe 10

Tabelle 36a

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E_0	131	172			
H_0	179	205			
E_5 Tg.	119	218	- 12		
H_5 Tg.	165	75	- 14	25.8 %	-

Versuchsreihe 11

Tabelle 37a

NATRIUM - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	139	85			
H ₀	198	283			
E ₃ Tg.	135	288	- 4		
H ₃ Tg.	195	250	- 3	5.0 %	-

Versuchsreihe 10

Tabelle 36b

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	127	33			
H ₀	201	55			
E ₅ Tg.	136	180	+ 9		
H ₅ Tg.	190	163	- 11	15.8 %	-

Versuchsreihe 11

Tabelle 37b

DEPOT - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	133	141			
H ₀	193	541			
E ₇ Tg.	126	39	- 7		
H ₇ Tg.	176	173	- 17	25*7 %	-

V e r s u c h s r e i h e 12

Tabelle 38a

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - l(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	141	89			
H ₀	213	225			
E ₉ Tg.	116	139	- 25		5 %
H ₉ Tg.	179	223	- 34	39*1 %	5 %

V e r s u c h s r e i h e 13

Tabelle 39a

NATRIUM - SALICYLAT

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	126	190			
H ₀	203	641			
E ₇ Tg.	138	75	+ 12		
H ₇ Tg.	188	108	- 15	21*6 %	-

V e r s u c h s r e i h e 12

Tabelle 38b

	$\bar{x}$	s^2	$b(t) - b(t_v)$	Hemmung	Sicherung
E ₀	134	23			
H ₀	213	275			
E ₉ Tg.	123	425	- 11		
H ₉ Tg.	204	88	- 9	10*1 %	-

V e r s u c h s r e i h e 13

Tabelle 39b

Literaturverzeichnis

- 1.) Mathies, H. u. Jankowski, A.: Klin. Wschr. 35/892 (1957)
- 2.) Mathies, H. : Arzneim. Forsch. 8/233 (1958)
- 3.) Mathies, H. u. Glück, A., Poulantzas, J. u. Schmidt, D.:
Med. Exp. im Druck
- 4.) Mathies, H. : Zschr. ges. exp.Med. 131/118 (1959)
- 5.) Mathies, H., Biechele, I., Hartmann, M.:
Ärztl. Forsch. im Druck
- 6.) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Arzneim. Forsch. 9/576 (1959)
- 7.) Mathies, H., Will, E. in Vorbereitung
- 8.) Mathies, H. : Med. Monatsschrift 12 /685 (1958)
- 9.) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-
Klimahk. 5 /503, (1958)
- 10.) Mathies, H. u. Gareiß, G.: Med. Klin. eingereicht
- 11.) Mathies, H. : Zschr. Rheumaforschung 18/205 (1959)
- 12.) Mathies, H. : Med. Klin. 52/ 1676 (1957)
- 13.) Fumy, A. : Diss. München 1959
- 14.) Dörfler, Fr.: Med. Klin. 50/2114 (1955)
- 15.) Bolland, G. und Thalmann, K.: Arzneim. Forsch. 7/309(1957)
- 16.) Wilhelmi, G.: Zit. Domenjoz, R.: Arch.exper.Path. und
Pharmacol. 225/14 (1955)
- 17.) Probst, M. : Diss. München 1959
- 18.) Schwank, M. : Diss. München, in Vorbereitung
- 19.) Mathies, H. : Ärztl. Forschung XII,I/87, 1958
- 20.) Mathies, H. : Med. Monatsschrift 12/791 (1957)
- 21.) Mathies, H. : Zschr. Rheumaforsch. 17/375 (1958)
- 22.) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew. Bäder-
Klimahk. 5/582 (1958)
- 23.) Mathies, H. : Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft
für innere Medizin 64/617 (1958)

Ich danke Herrn Professor Dr. W. Seitz für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Mathies für Anregung und Ratschlag bei der Durchführung der Arbeit. Ferner bin ich Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich für die Hilfe bei der Durchführung der Varianz-Analysen und die Deutung der statistischen Ergebnisse zu Dank verpflichtet.

Am 16. II. 1935 wurde ich in Blieskastel/Saar geboren und besuchte daselbst 5 Klassen Volksschule. Von 1946 bis 1955 war ich Schülerin im Mädchen-Realgymnasium der Armen Schwestern O.P. zu St. Ingbert /Saar, wo ich am 22. VI. 1955 mein Abitur absolvierte. Im Wintersemester des gleichen Jahres begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität des Saarlandes und erwarb hier 1957 das Zeugnis des naturwissenschaftlichen Teils der Ärztlichen Vorprüfung, 1958 das der Ärztlichen Vorprüfung. Die drei ersten klinischen Semester belegte ich an der Universität zu München. Mein Staatsexamen habe ich am 9. 6. 1961 an der Medizinischen Fakultät der Saarländischen Universität zu Homburg/Saar beendet.

